

Aus der Medizinischen Klinik der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Direktor: Prof. Dr. med. L. Demling

**ÜBER DEN EINFLUSS VON SULFONYLHARNSTOFF,
ACTH UND METOPIRON AUF ENDPRODUKTE DES
KATECHOLAMIN-STOFFWECHSELS BEIM DIABETES
MELLITUS**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von
Joachim Engelhardt
aus Nürnberg

1968



Dekan: Prof. Dr. med. E. Wetterer

Referent: Prof. Dr. med. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Februar 1968

Die Medizinische Klinik der Friedrich-Alexander-Universität,
Erlangen-Nürnberg, Deutschland
(Prof. Dr. med. L. Demling)

ÜBER DEN EINFLUSS VON SULFONYLHARNSTOFF, ACTH UND METOPIRON AUF ENDPRODUKTE DES KATECHOLAMINSTOFFWECHSELS BEIM DIABETES MELLITUS

Von

L. Zicha und J. Engelhardt

ABSTRACT

Vanillic mandelic acid (VMA), vanillic acid (VA) and homo vanillic acid (HVA) were determined in urine (collection period: 4 hours) of 11 controls, 7 patients with latent and 8 with manifest diabetes receiving sulfonyl urea, ACTH and Metopirone. The three investigated groups showed no difference in the elimination of VMA, VA and HVA during a test-free four hours period. After the application of sulfonyl urea the VMA and VA values were lowered in the diabetic group in contrary to the control persons, whereas the elimination of HVA remained unchanged. There was no difference in the HVA values between latent diabetics and controls.

VA and HVA were somewhat increased after i.v. ACTH-application, VMA remained unchanged. In the diabetic group the three catecholamine metabolites were augmented up to twofold. Similar results were found during the endogenous ACTH-mobilisation by Metopirone where the diabetics also had the highest rise in VMA, VA and HVA. On account of these experiments it must be discussed that the sympathetic-adrenal system of diabetics reacts more intensive to exogenous and endogenous ACTH.

Beziehungen zwischen Adrenalin und Glukosestoffwechsel sind seit 1912 bekannt (*Cannon et al.* 1924; *Falta* 1912; *Umber* 1912). Neuere Untersuchungsergebnisse haben ferner Hinweise dafür geliefert, dass ein direkter Zusammenhang zwischen den verschiedenen Stressformen und dem sympathikoadrenalen System besteht, wodurch die bereits frühere Konzeption von Selye über den Stress im wesentlichen ihre Bestätigung fand. Derartige Wechselbeziehungen

konnten sowohl für den emotionellen (*Bergsmann 1959; Schmid et al. 1964 b; Weil-Malherbe 1955; Zicha et al. 1965 a*) und körperlichen (*Schmid et al. 1964 a*) Stress, z. B. bei Examenskandidaten oder Sportlern, als auch für den Operationsstress (*Schmid et al. 1964 b*) nachgewiesen werden.

In der vorliegenden Arbeit sollte nun der Einfluss von endogen liberiertem und exogen appliziertem Corticotrophin (ACTH) auf Endprodukte des Katecholaminstoffwechsels bei Nichtdiabetikern, latenten Diabetikern, Diabetikern und einer Patientin mit Phaeochromozytom untersucht werden. Zu diesem Zweck erfolgten Belastungen mit Sulfonylharnstoff, ACTH und Metopiron, wobei jeweils die Ausscheidung der Vanillinmandelsäure, d. h. des wichtigsten Endprodukts des Katecholaminstoffwechsels (*Axelrod 1959; Kirshner 1960; McGoodall et al. 1964*), sowie der Vanillinsäure und Homovanillinsäure, als Produkte der Katecholaminvorstufe Dopamin, vergleichend im Harn geprüft wurde. Für jeden Wert wurden 2 oder 3 Bestimmungen vorgenommen.

METHODIK UND KASUISTIK

Bei einem Kontrollkollektiv von 11 Versuchspersonen, 7 Fällen mit latentem und 8 mit manifestem Diabetes mellitus, sowie einem Fall mit Phaeochromozytom, einem mit Morbus Addison und 2 mit Akromegalie wurde der Harn an vier verschiedenen Tagen (8 h–12 h) gesammelt. Bei der ersten Harnsammelperiode erhielten die Probanden keine Medikation. Die zweite begann sofort nach einer intravenösen Applikation von 20 ml einer 5 %igen Lösung von N-(Methyl-benzol-sulfonyl) N-butyl-harnstoff (Rastinon®), die dritte nach einstündiger Infusion von 100 ml physiologischer NaCl-Lösung mit 50 IE ACTH und die vierte endlich nach intravenöser Applikation von 1 g Metopiron®. Zwischen der Metopiron- und ACTH-Belastung wurde eine eintägige Pause eingelegt. Die Untersuchungen wurden beim Normalkollektiv und den Probanden mit latentem Diabetes bei nüchternen Personen vorgenommen, nicht jedoch bei manifesten Diabetikern, die unter konstanter Insulinbehandlung standen und ausserdem Nahrung mit festgesetzter Kalorienzahl erhielten. Sämtliche Harne wurden auf ihren Gehalt an Vanillinmandelsäure (VMS), Vanillinsäure (VS) und Homovanillinsäure (HVS) untersucht. Die dünnschichtchromatographische Auftrennung (*Stahl 1962*) der VMS, VS und HVS erfolgte nach *Tautz et al. (1965)*. Die quantitative Bestimmung der VMS wurde nach *Schmid & Henning (1963)*, die der VS und HVS nach *Zicha & Harant* (im Druck) vorgenommen. Die Wiedergewinnung für die VMS betrug $73 \pm 4\%$, für die HVS $97 \pm 3,2\%$ und für die VS $90 \pm 5,6\%$. Der mittlere Bestimmungsfehler bei Doppelbestimmungen betrug für die VMS $\pm 5\%$, für die HVS und VS jeweils $\pm 3,5\%$.

ERGEBNISSE

Beim Vergleichskollektiv blieben nach Sulfonylharnstoffapplikation die VMS ($+6\%$), die VS ($+1,1\%$) und die HVS ($-5,7\%$) annähernd unverändert. Die Mittelwerte der VMS nahmen bei den Diabetikern um 17% zu, die VS

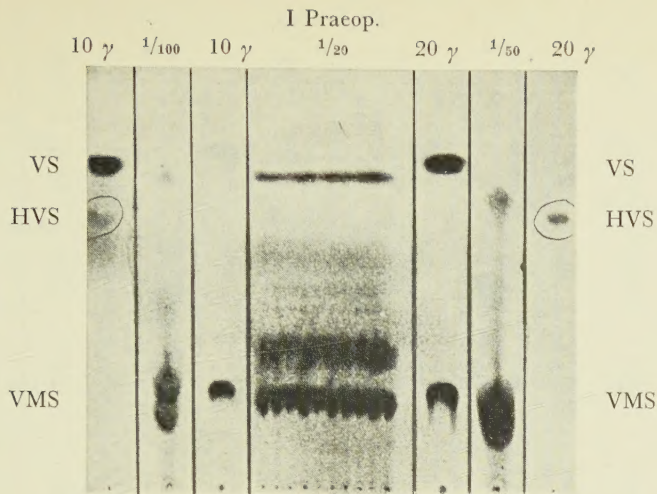


Abb. 1 a.

Die Bezeichnungen $\frac{1}{10}$, $\frac{1}{20}$, $\frac{1}{50}$ und $\frac{1}{100}$ beziehen sich auf die aufgetragene Menge des Harnextraktes, der in 1 ml Äthanol gelöst wurde. Gleichzeitig mitgelaufen sind 10 und 20 γ VMS, VS und HVS.

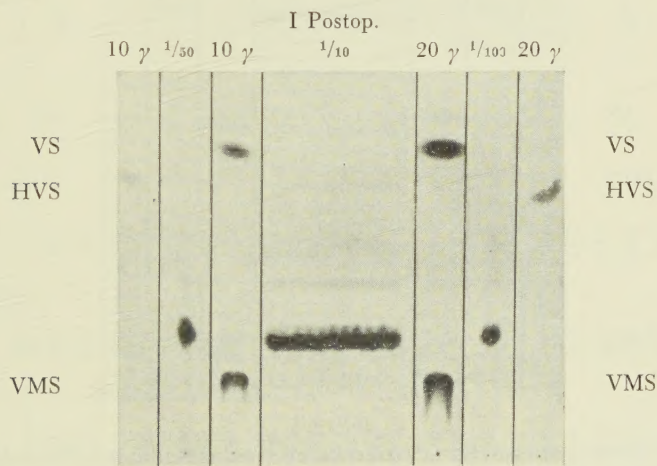
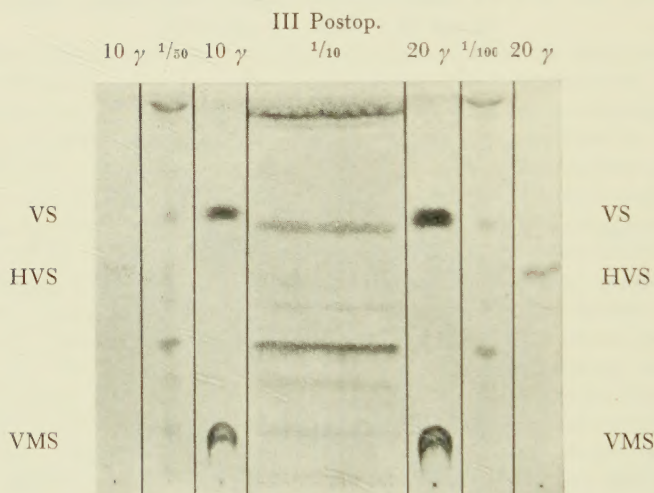


Abb. 1 b.

Dünnschichtchromatogramm des 4-Stundenharns einer Patientin mit Phaeochromozytom praec- (Abb. 1 a) und postoperativ (Abb. 1 b).

(- 4 %), sowie die HVS (+ 1,6 %) zeigten keine wesentliche Änderung. Die Sulfonylharnstoffbelastung bewirkte bei den latenten Diabetikern eine geringe Zunahme der VMS um 7 % und der VS um 22 %, während die HVS (- 0,6 %) keine Abweichung vom Ausgangsmittelwert aufwies.



Dünnschichtchromatogramm des 4-Stundenharns einer Patientin mit Phaeochromozytom nach ACTH-Belastung prae- (Abb. 2 a) und postoperativ (Abb. 2 b).

Nach Infusion von 50 IE ACTH blieb die VMS-Ausscheidung bei der Kontrollgruppe mit -3% unverändert, die VS nahm um 37% und die HVS um 24% zu. Die Diabetiker reagierten auf die ACTH-Belastung mit einer vermehrten Elimination der VMS um 142% , der VS um 114% und der HVS um 47% . Die latenten Diabetiker zeigten einen Anstieg der VMS um 35% , der VS um 42% , sowie der HVS um 79% (vgl. Tabellen 1–3).

	Vanillinmandelsäure				Vanillinsäure Menge in $\mu\text{g}/4\text{ h}$				Homovanillinsäure			
	Kontrol	SH	ACTH	Metopiron	Kontrol	SH	ACTH	Metopiron	Kontrol	SH	ACTH	Metopiron
1 Colitis	I 448	925	654	327	252	344	260	306	273	1354	1012	250
ulcerosa	Ia 140	215	130	85								
2 Spondyl-	I 567	580	792	537	594	522	312	117	1935	1087	1140	1170
arthrose	Ia 180	145	240	60								
3 Morbus	I 1375	1250	1196	977	238	250	580	212	469	1025	653	510
Hodgkin	Ia 125	100	145	170								
4 Lipom	I 747	504	464	552	260	212	320	282	384	490	1304	972
Ia 130	90	160	115									
5 Pseudoxanth.	I 840	1056	822	398	91	264	651	83	1176	1617	1969	1086
elasticum	Ia 140	220	310	275								
6 Blutdruck-	I 650	480	234	217	52	120	416	171	962	948	468	1240
krisen	Ia 260	240	260	310								
7 Blutdruck-	I 1870	2567	1560	819	106	127	59	81	1131	2125	1306	819
krisen	Ia 170	170	130	180								
8 Hepatitis	I 1050	1064	1225	1662	614	608	775	581	1879	1245	2100	3275
epidémica	Ia 210	190	250	250								
9 Fettsucht	I 2093	1688	2370	984	429	200	330	160	2080	1704	3861	1264
Ia 130	160	330	160									
10 Fettsucht	I 788	709	529	783	166	215	230	181	1415	495	977	1957
Ia 95	330	230	145									
11 Thrombo-	I 835	1153	1082	693	307	282	340	146	1425	1763	1605	1724
phlebitis	Ia 200	400	295	200								
Mittelwert	1023	1088	993	722	282	285	388	211	1193	1262	1490	1297
Standard-	I 535	609	598	401	191	153	205	142	631	517	930	815
abweichung	Ia 48	93	73	78								

I = Einzelwert in $\mu\text{g}/4\text{ h}$.
Ia = 4 h-Harinnmenge in ml.

Tabelle 2.

Beeinflussung der VMS, VS und HVS im Harn durch Rastinon, ACTH und Metopiron bei latenten Diabetikern.

Vanillinmandelsäure					Vanillinsäure Menge in $\mu\text{g}/4\text{ h}$				Homovanillinsäure				
		Kontrol	SH	ACTH	Metopiron	Kontrol	SH	ACTH	Metopiron	Kontrol	SH	ACTH	Metopiron
1	I	584	898	713	209	72	54	53	19	2232	907	1695	4807
	Ia	160	95	150	190								
2	I	1680	2509	2808	675	490	481	648	225	280	526	884	675
	Ia	200	260	270	180								
3	I	1008	679	1338	1092	246	212	186	238	1413	1255	1668	2037
	Ia	145	90	120	140								
4	I	1022	1091	655	584	36	83	50	28	1117	619	1420	584
	Ia	145	185	100	80								
5	I	924	448	297	809	624	840	154	756	1080	2807	2976	809
	Ia	240	280	220	210								
6	I	655	855	1940	883	444	1095	2240	412	1127	2400	6560	3621
	Ia	70	150	400	165								
7	I	1287	1249	1935	792	495	191	100	107	2128	814	1635	1708
	Ia	330	75	100	165								
Mittelwert		1022	1104	1385	720	343	422	490	255	1339	1332	2405	2034
Standard- abweichung	I	374	672	893	276	227	403	798	260	671	906	3240	1620
	Ia	83	83	111	52								

I = Einzelwert in $\mu\text{g}/4\text{ h}$.

Ia = 4 h-Harmmenge in ml.

Tabelle 3.

Beeinflussung der VMS, VS und HVS im Harn durch Rastinon, ACTH und Metopiron bei Diabetikern.

	Vanillinmandelsäure				Vanillinsäure Menge in $\mu\text{g}/4 \text{ h}$				Homovanillinsäure			
	Kontrol	SH	ACTH	Metopiron	Kontrol	SH	ACTH	Metopiron	Kontrol	SH	ACTH	Metopiron
1 I	324	672	1204	689	252	213	336	336	1089	459	672	494
Ia	90	170	280	130								
2 I	636	313	330	420	40	66	45	53	388	324	1212	1199
Ia	80	110	250	240								
3 I	863	1800	2928	1500	272	59	423	225	2319	3105	2912	2662
Ia	125	90	140	150								
4 I	975	1844	5271	1730	20	77	231	33	1072	969	3339	1460
Ia	150	170	420	200								
5 I	1717	344	3250	3444	297	280	1105	693	1601	824	2730	1092
Ia	330	160	650	420								
6 I	279	460	348	396	106	200	181	162	775	1241	1016	1116
Ia	155	200	145	180								
7 I	1093	1147	1455	872	146	162	210	83	1242	1805	1074	1705
Ia	210	185	275	230								
8 I	872	1326	1604	1132	216	244	365	189	1422	1347	1615	1327
Ia	90	80	240	180								
Mittelwert	844	988	2051	1269	168	162	362	228	1238	1259	1821	1381
Standard- abweichung	I 709 Ia 83	630 45	1675 139	1002 90	106	86	322	218	575	886	1018	624

I = Einzelwert in $\mu\text{g}/4 \text{ h}$.

Ia = 4 h-Harnmenge in ml.

Nach Applikation von Metopiron fand sich bei der Kontrollgruppe im Mittel eine Abnahme der VMS um 30 % und der VS um 26 %, während bei der HVS eine geringe Zunahme um 9 % zu verzeichnen war. Dagegen war bei den Diabetikern wiederum ein Anstieg aller drei Metaboliten zu erkennen und zwar der VMS um 50 %, der VS um 35 % und der HVS um 11 %. Bei den latenten Diabetikern nahmen im Harn die VMS um 30 %, die VS um 26 % ab, während die HVS um 51 % anstieg (Tabellen 1–3).

Eine Abhängigkeit der Ausscheidung der untersuchten Metaboliten des Katecholaminstoffwechsels von der Harnmenge liess sich nicht feststellen. Obwohl die Mittelwerte der 4-Stundenharnsammelportionen in sämtlichen Kollektiven am grössten nach der ACTH-Applikation waren, fand sich ausschliesslich in der Diabetikergruppe auch eine Zunahme der mittleren VMS-Konzentration nach ACTH um 19 %, während sie beim Kontrollkollektiv und bei latenten Diabetikern um 21 % bzw. 13 % abnahm.

Bei einer 21jährigen Patientin mit Phaeochromozytom schwankten die VMS-Werte zwischen 24 und 83 mg/d. Die 4-Stundenwerte waren mit 6 mg/h etwa auf das 6-fache des Normalwertes erhöht, die VS mit 1470 μ g etwa um das 4-fache, während die HVS keine wesentliche Abweichung von Normalwerten zeigte. Nach Sulfonylharnstoffapplikation nahm die VMS-Ausscheidung auf 10,29 mg/4 h zu, ohne dass die VS und HVS wesentliche Änderungen aufwiesen. Nach ACTH stieg die VMS-Elimination im Harn nicht an, die VS nahm sogar ab, während die HVS annähernd um das Doppelte zugenommen hatte. Bei der Metopironbelastung blieb die HVS unverändert, VMS und VS sanken auf die Hälfte der jeweiligen Ausgangswerte.

Nach operativer Entfernung eines faustgrossen Phaeochromozytoms oberhalb des linken Nierenpols hatten die VMS-Ausgangswerte pro 4 Stunden auf 588 μ g abgenommen, auch die VS (777 μ g) und die HVS (765 μ g) waren um die Hälfte gesunken. Nach Sulfonylharnstoffbelastung zeigte sich, entsprechend dem Normalkollektiv, keine wesentliche Änderung. Nach ACTH-Belastung nahmen sämtliche 3 Metaboliten um 21 %, 23 % bzw. 10 % zu.

Bei einer Patientin mit Akromegalie verhielten sich die VMS, VS und HVS bei den einzelnen Belastungen ähnlich wie das Diabetikerkollektiv, während ein zweiter Fall mit dem gleichen Krankheitsbild nur nach Sulfonylharnstoffbelastung eine Zunahme der VMS zeigte. Bei einer Patientin mit einem Morbus Addison fehlte die Zunahme der VMS nach ACTH oder Metopiron und lediglich nach Sulfonylharnstoffapplikation nahm die Elimination der VMS um 38 % und der VS um 47 % zu, während bei der HVS eine Abnahme um 33 % zu verzeichnen war (vgl. Tabelle 4).

DISKUSSION

Über einzelne Probleme der Korrelationen zwischen den verschiedenen Funktionskreisen des Hypophysen-Nebennierenrinden- und sympathikoadrenalen

Tabulle 4.
Beeinflussung der VMS, VS und HVS im Harn durch Rastinon, ACTH und Metopiron bei verschiedenen endokrinologischen Erkrankungen.

	Vanillinmandelsäure				Vanillinsäure Menge in $\mu\text{g}/4\text{ h}$				Homovanillinsäure			
	Kontrol	SH	ACTH	Metopiron	Kontrol	SH	ACTH	Metopiron	Kontrol	SH	ACTH	Metopiron
1 Akromegalie	I 2590	785	1375	3550	857	136	462	950	4450	1408	2904	5725
Ia	350	215	220	505								
2 Akromegalie	I 1144	1891	1947	1868	115	195	280	56	913	897	1732	1803
Ia	110	130	330	185								
3 M. Addison	I 1651	2281	604	1008	493	728	390	451	1387	933	1173	1421
Ia	170	280	130	210								

I = Einzelwert in $\mu\text{g}/4\text{ h}$.

Ia = 4 h-Harmmenge in ml.

Vanillinmandelsäure

latente Diabetiker: $t(\text{ACTH:Metopiron}) = 1,5422$

Diabetiker: $t(\text{Unbelastet:ACTH}) = 1,7020$

Vanillinsäure

Kontrollkollektiv: $t(\text{ACTH:Metopiron}) = 1,2800$

Diabetiker: $t(\text{Unbelastet:ACTH}) = 1,6085$

Homovanillinsäure

Diabetiker: $t(\text{Unbelastet:ACTH}) = 1,4088$

Beim Vergleich weiterer Gruppen fand sich ein t -Wert < 1 .

Systems einerseits, sowie anderen, den Zuckerstoffwechsel beeinflussenden Faktoren wie Insulin, Glukagon oder bestimmten Proteinkomplexen und Leberfaktoren erbrachten insbesondere neuere Untersuchungen wertvolle Aufschlüsse (Bänder 1958; Creutzfeld 1958; Creutzfeld & Deuticke 1962; Goldfien *et al.* 1961; Kopetz *et al.* 1958; Kugelman 1931; Levine 1961; Linke 1960; Pfeiffer *et al.* 1958; Porte *et al.* 1966; Rubinstein 1960; Sarcione *et al.* 1960; Schmid *et al.* 1964 c; Weber *et al.* 1965; Zicha & Fleischmann H., im Druck; Zicha & Fleischmann U., im Druck). Während die Freisetzung der etwas träger reagierenden Glukokortikoide durch die wesentlich rascher mobilisierbaren Katecholamine verschiedentlich nachgewiesen werden konnte (Übersicht s.b. v. Euler *et al.* 1961; Scian *et al.* 1960; Zicha *et al.* 1965 a), gehen die Meinungen über eine umgekehrte Beeinflussbarkeit noch auseinander. Die Belastungsversuche mit ACTH und Metopiron bei der Kontrollgruppe würden die Annahme bestätigen, dass normalerweise keine erheblichen Effekte von exogenem und endogenem ACTH auf die VMS im Harn festzustellen sind. Es liegt daher der Schluss nahe, dass bei Versuchspersonen ohne Diabetes mellitus die Kontrollsysteme ausreichen, um grössere Schwankungen im endokrinen System des CRF - ACTH und der Nebenniere einerseits und des Pankreas andererseits auszugleichen. Im Gegensatz zum Pankreasgesunden wird beim Diabetiker eine andersartige Reaktion des sympathikoadrenalen Systems auf ACTH beobachtet. Die vermehrte Ausscheidung des wichtigsten Metaboliten des Katecholaminstoffwechsels – der Vanillinmandelsäure – beim Diabetikerkollektiv nach ACTH und Metopiron weist nun darauf hin, dass bei diesem Krankheitsbild die Wechselbeziehungen zwischen dem Hypophysen-Nebennierenrinden- und sympathikoadrenalen System plötzlich sichtbar werden, vermutlich deshalb, weil auf Grund einer gewissen Starre der endokrinen Regulationen die »Dämpfung«, bzw. Feinregulierung gestört ist (Pfeiffer *et al.* 1958).

Eine ähnliche Tendenz ist auch bei einer Patientin mit Akromegalie und einer mit NNR-Hyperplasie zu beobachten, während ein Fall mit Morbus Addison nur auf einen erheblichen hypoglykämischen Reiz mit einem Anstieg der VMS reagierte. Auch beim Phaeochromozytom bewirkte lediglich der Effekt des Sulfonylharnstoffs eine vermehrte VMS-Elimination, wogegen ACTH und Metopiron keine weitere Mobilisierung von Katecholaminmetaboliten hervorriefen. Im Einzelfalle lassen sich jedoch keine direkten Beziehungen zwischen dem Blutzuckerverhalten nach Sulfonylharnstoffbelastungen und der VMS-Ausscheidung bei Nichtdiabetikern oder Diabetikern nachweisen (*Schmid et al.* 1964 c; *Zicha et al.* 1965 b; *Zicha & Harant*, im Druck). Eine stärkere Aktivierung des sympathikoadrenalen Systems beim Diabetiker ist nicht nur für die Hochdruckgenese dieser Patienten interessant. Gleichzeitig wird die Glykogenolyse in Leber und Muskulatur gefördert und nach *Porte et al.* (1966) auch die Insulinfreisetzung aus dem Pankreas gehemmt.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei 11 Versuchspersonen ohne Diabetes, 7 Fällen mit latentem und 8 mit manifestem Diabetes wurden jeweils Belastungen mit Sulfonylharnstoff, ACTH und Metopiron vorgenommen und der 4-Stundenharn quantitativ auf seinen Gehalt an Vanillinmandelsäure, Vanillinsäure und Homovanillinsäure untersucht. Die Kontrollwerte der drei Katecholaminmetaboliten ohne Belastung zeigten bei den drei Kollektiven keine wesentlichen Unterschiede. Nach Sulfonylharnstoffapplikation nahm die VMS und insbesondere die VS im Gegensatz zum Kontrollkollektiv ab, während die HVS gleich blieb. Die HVS zeigte keinen Unterschied in ihrem Verhalten bei den latenten Diabetikern gegenüber den Kontrollwerten.

Nach einer ACTH-Belastung nahmen bei der Kontrollgruppe VS und HVS zu, während die VMS unverändert blieb. Dagegen stiegen sämtliche drei Metaboliten des Katecholaminstoffwechsels bei der Diabetikergruppe annähernd auf das Doppelte des Ausgangswertes an.

Ähnliche Verhältnisse fanden sich bei Metopironbelastungen, wobei die Diabetikergruppe den höheren Anstieg der VMS, VS und HVS aufwies. Auf Grund dieser Versuche muss diskutiert werden, dass bei Diabetikern eine erhöhte Ansprechbarkeit des sympathikoadrenalen Systems auf exogenes und endogenes ACTH besteht.

LITERATUR

- Axelrod J.*: *Physiol. Rev.* 39 (1959) 751.
Bänder A.: *Arzneimittel Forsch.* 8 (1958) 459.
Bergmann A.: *Amer. J. Med.* 26 (1959) 703.
Cannon W. B., McIver M. A. & Bliss S. W.: *Amer. J. Physiol.* 69 (1924) 46.
Creutzfeld W.: *Diabetes mellitus*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1958) 267.
Creutzfeld W. & Deuticke U.: *Acta endocr. (Kbh.)* 39 (1962) 262.
v. Euler U. S., Ikkos D. & Luft R.: *Acta endocr. (Kbh.)* 38 (1961) 441.

- Falta W.*: Handbuch d. Inn. Med., 2. Aufl. 4. Band, Verl. v. Jul. Springer, Berlin (1912) 494.
- Gershberg H. & Long C. N. H.*: J. clin. Endocr. 8 (1948) 587.
- Goldfien A., Moose R., Zileli S., Havens L. L., Boling L. & Thorn G. W.*: J. clin. Endocr. 21 (1961) 296.
- Kopetz K., Eymer K. P., Schwarz K. & Weinges K.*: Diabetes mellitus, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1958) 266.
- Kirshner N.*: Ciba Foundation Symp. J. and A. Churchill Ltd., London (1960) 48.
- Kugelmann B.*: Klin. Wschr. 10 (1931) 59.
- Levine R.*: Diabetes 10 (1961) 421.
- Linke A.*: Dtsch. med. Wschr. 85 (1960) 2069.
- McGoodall C., Alton H. & Henry M.*: Amer. J. Physiol. 207 (1964) 1087.
- Pfeiffer E. F., Renold A. E., Martin D. B., Degemais Y., Meakin J. W., Nelson D. H., Shoemaker G. & Thorn G. W.*: Diabetes mellitus, Georg Thieme Verl., Stuttgart (1958) 302.
- Porte D. Jr., Graber A. L., Kuzuya T. & Williams R. H.*: J. clin. Invest. 45 (1966) 228.
- Rubinstein D.*: Amer. J. Physiol. 203 (1960) 1033.
- Sarcione E. J., Sokal J. E. & Gerszi K. E.*: Endocrinology 67 (1960) 337.
- Schmid E. & Henning N.*: Klin. Wschr. 41 (1963) 566.
- Schmid E., Bachmann K., Haas K., Schmerwitz K., Süß W., Winter P. & Zicha L.*: Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 70 Kongr. (1964 a).
- Schmid E., Süß G., Zicha L., Süß E. & Weiss P.*: Arzneimittel Forsch. 14 (1964 b) 852.
- Schmid E., Zicha L. & John W.*: Z. Gastroenterologie 2 (1964 c) 214.
- Scian L. F., Westermann C. D., Verdesca A. S. & Hilton J. G.*: Amer. J. Physiol. 199 (1960) 867.
- Stahl E.*: Dünnschichtchromatographie. Springer Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg (1962).
- Strömblad B. C. R.*: Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 10 (1961) 345.
- Tautz N. A., Voltmer G. & Schmid E.*: Klin. Wschr. 43 (1965) 233.
- Umbel F.*: Handb. Inn. Med. 2. Aufl. 3. Band. Verl. v. Julius Springer, Berlin (1912) 151.
- Weber G., Singhal R. L., Srivastava S. K., Hird H. J. & Furth J.*: Endocrinology 76 (1965) 902.
- Weil-Malherbe H.*: J. ment. Sci. 101 (1955) 733.
- Zicha L., Schmid E., Süß E., Süß G., Weiss P. & Bergner D.*: Endocrinology 47 (1965 a) 281.
- Zicha L., Schmid E., Weist F. & Winkler E.*: Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 71 (1965 b) 499.

Eingegangen am 15. Oktober 1966.

Lebenslauf

Am 15. Februar 1939 wurde ich als dritter Sohn des Zahnarztes Hans Engelhardt und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Siewers, zu Nürnberg geboren. Nach dem Besuch der Volksschule trat ich in die Dürer-Oberrealschule Nürnberg über. Das Zeugnis der Reife erlangte ich an der Oberrealschule an der Löbleinstraße, die ich im Schuljahr 1960/61 besuchte. Im Herbst des gleichen Jahres immatrikulierte ich mich an der Friedrich-Alexander-Universität zu Erlangen für das Studium der Medizin. Hier habe ich im März 1963 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im August 1964 die ärztliche Vorprüfung und im Februar 1968 das medizinische Staatsexamen erfolgreich abgelegt.

